

(40)

アミノ酸の不整合成

N71-73856	(ACCESSION NUMBER)	15	(PAGES)	None	(THRU)
CR-118874	(NASA CR OR TMX OR AD NUMBER)				(CODE)
			(CATEGORY)		

T. I. S. LIBRARY
 RECEIVED
 A.I.A.A.
 '72 JUN-3 PM 11:40
 原田 馨
 松本 和男**
 馨*
 田和男**

ある反応においてなんらかの不整な場の影響下に新しい不整原子が生成する反応を不整合成反応という。この不整な場はある場合にはその反応分子に結合した不整原子であり、また単に反応系中に混在している不整分子である。またある場合には触媒が不整であることもあり、外からの物理的作用が不整なこともある。

生体におけるトランスアミナーゼによるアミノ酸の生成は完全に立体特異的であり、生成したアミノ酸はすべて(S)-アミノ酸となる。これは一つの完全不整合成の例である。一方ラセミのアミノ酸の合成研究は現在まで多種多様にわたり行なわれたが光学活性アミノ酸の合成研究はようやく始まったばかりである。その多くはまだ部分不整合成の域を出ないが、最近非酵素的なアミノ酸の不整合成においても酵素反応に近いものが一、二現われてきており、将来アミノ酸の完全不整合成が期待される。

不整合成の研究は単に光学活性分子の合成を目的とするのみならず、反応物質の絶対構造、反応条件下におけるコンホーメーションおよび反応の立体経路などの解明をもその目的としている。これらの不整合成の研究はまだ将来実用的にも大きな意味をもつかかもしれない。

アミノ酸の不整合成を大別すると、a) 完全不整合成——すなわち酵素反応における立体特異的合成、b) 有機化学的な部分不整合成——非酵素的——があげられる。

この総説においては特に後者の非酵素的な部分不整合成を取り扱うこととする。これはさらに次のように分類することができる。1) 接触還元による不整合成、2) 均一溶液における不整合成、3) その他の不整合成。これらのアミノ酸の有機化学的不整合成、特にそのメカニズムすなわち反応の立体経路について述べることにする。

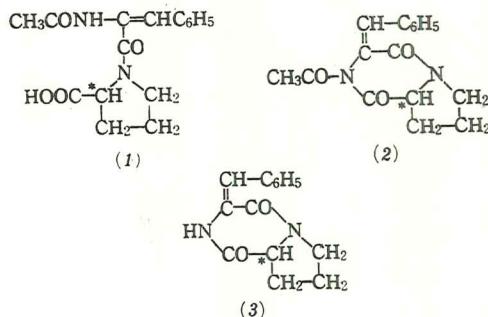
* HARADA Kaoru Institute of Molecular Evolution,
Department of Chemistry, University of Miami
理博

** MATSUMOTO Kazuo 田辺製薬(株)化成研究所

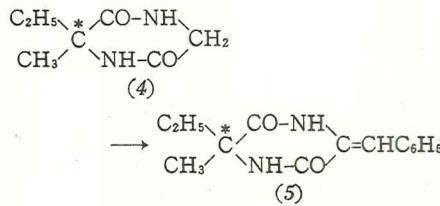
1. 接触還元による不整合成

1-1 C=C 結合の還元による不整合成

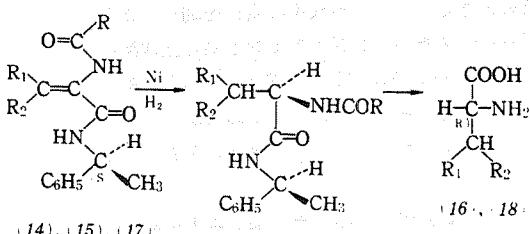
1945年 Bergmann, Tiethman¹⁾ は次のようなアミノ酸類縁物の合成を行なった。すなわち acetyldehydrophenylalanyl-L-proline (1), N-acetyldehydrophenylalanyl-L-proline anhydride (2) および dehydrophenylalanyl-L-proline anhydride (3) を接触還元し、それぞれのフェニルアラニン誘導体を得ているが、この反応において不整還元が起こったかいなかについて記述していない。



天然アミノ酸の最初の不整合成としては次の赤堀ら²⁾によるフェニルアラニンの合成がある。すなわち光学活性なジケトピペラジン、たとえばグリシル-L-イソバリン無水物 (4) にベンズアルデヒドを縮合し、光学活性なベンザルジケトピペラジン (5) を合成した。この縮合物 (5) を酢酸溶媒中 PdO の存在下で接触還元し、ついで加水分解して (S)-フェニルアラニン (6) を合成した。不整収率は15%であった。



benzamido- β , β -dimethylacrylic acid-(S)-(+) α -methylbenzylamide(15)をラネーニッケルの存在下で接触還元し、(R)(-)バリン(16)をそれぞれ39%および18%の不整収率で得た。同様にして α -benzamide cinnamic acid (R)-(+)- α -methylbenzylamide (17)から6%の不整収率で(S)-(+)フェニルアラニン(18)を合成した。この反応から考える上記の赤堀らの方法で活性フェニルアラニンが得られなかつたのは、活性アミンにフェニル基でなく種々のコンホメーションを取りうる flexible なベンジル基が結合していたということになる。



(14) : R=CH₃, R₁=R₂=CH₃

(15) : R=C₆H₅, R₁=R₂=CH₃

(17) : R=C₆H₅, R₁=C₆H₅, R₂=H

(16) : R₁=R₂=CH₃

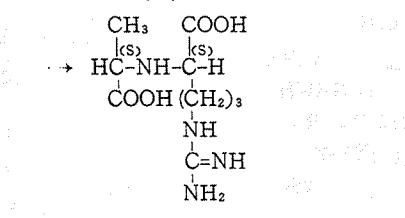
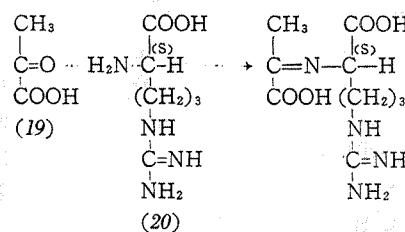
(18) : R₁=C₆H₅, R₂=H

Sheehan はこの不整合成反応を “Prelog rule”¹⁰により説明している。すなわち安定なコンホメーションにおいて C=C と C=O 結合は transoidal であり、さらにフェニル基が C=O 面上に最も離れて存在するとき、立体障害の小さい水素側で基質が触媒面に吸着され C=C が還元されると考えている。しかし Prelog rule は本来均一反応の不整合成反応に対して提案されたものであるから Prelog rule がこの種の接触反応に適用できるかは問題がある。また不整合成反応生成物の構造が Prelog rule で予想されるものと一致したということは、還元反応の基質のコンホメーションが Prelog rule に従うことを必ずしも意味しない。なぜなら Prelog rule で予想される最終生成物の構造を与える基質のいくつかのコンホメーションが可能であるからである。一般に不整反応の立体経路を決めるためには数多くの組織的実験が必要であると思われる。

1-2 C=N 結合の還元による不整合成

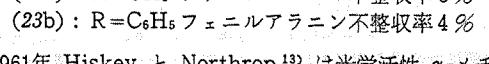
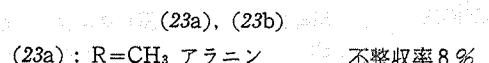
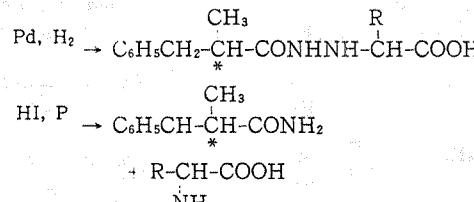
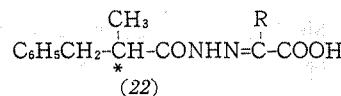
オクトピンはタコ、貝類の筋肉中に見いだされた一種のアミノ酸であり、アルギニンとアラニンがイミノ基を共有した構造をもっている。Knoop および Martius¹¹はビルビン酸(19)と(S)-アルギニン(20)のアルカリ性水溶液を接触還元して好収率で天然のオクトピンを得たと報告した。

この合成オクトピン(21)は旋光度が天然オクトピンと非常に似ているが、その他の性質において天然オクトピンと区別できることから Knoop らにより合成されたものは天然オクトピンのジステレオマーであるイソオクトピンであることがわかった(Herbst, Stewart¹²)。天然のオクトピンの構造はアルギニンよりも赤堀らが(S)-(R)であり、イソオクトピンは(S)-(S)である。



イソオクトピン(21)の構造について述べる。

この不整合成反応の立体経路については後述する。赤堀、桜井⁸は光学活性な酸ヒドロジドに α -ケト酸を縮合させたものを接触還元してアミノ酸の不整合成を行なった。すなわちビルビン酸あるいはフェニルビルビン酸と d-ベンジルメチル酢酸ヒドロジドの縮合物(22)を酸化白金を触媒として還元し、ついで赤リンとともにヨウ化水素酸で処理して(S)-(+)-アラニン(23a)を8%, (S)-(+) フェニルアラニン(23b)を4%の不整収率で得た。

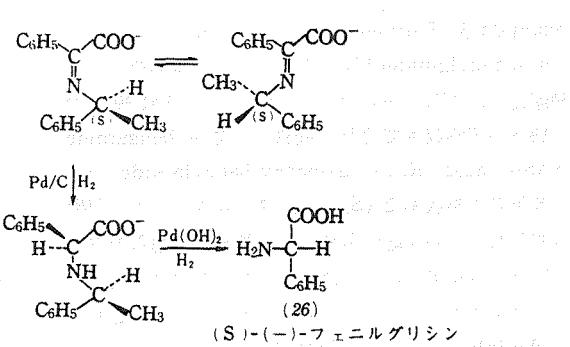
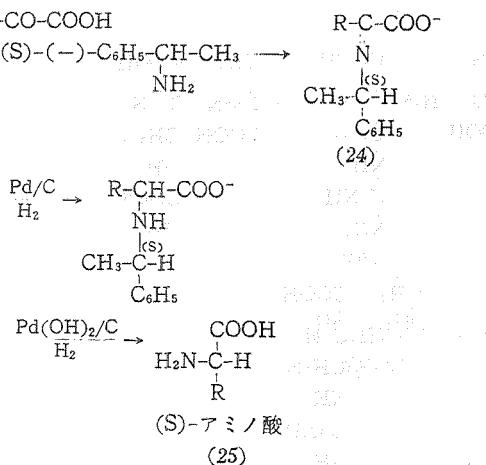


(23a) : R=CH₃ アラニン 不整収率 8%

(23b) : R=C₆H₅ フェニルアラニン 不整収率 4%

1961年 Hiskey と Northrop¹³ は光学活性 α -メチルベンジルアミンを種々のケト酸と縮合させた シップ

塩基(24)を接触還元し、ついで水素化分解的に脱ベンジルして相当する種々の α -アミノ酸(25)を不整合成した。不整収率は40%から80%におよび非常に興味あるアミノ酸の一一般不整合成法である(しかしこれらの不整収率はアミノ酸の単離の際に活性体の分別が起こっている可能性がある)。Hiskeyらはこの不整合成反応の立体経路については言及していない。



わち、(a) α -ケト酸におけるRを種々のアルキル基に置換し、Rの大きさによる不整収率の変化を調べ、また(b) (S)-(--) α -メチルベンジルアミンと同じ立体配置をもつ(S)-(--) α -エチルベンジルアミンを不整源として使い、これらのメチル基とエチル基のちがいによる不整収率の変化を調べた。これらの実験結果を表1に示した。

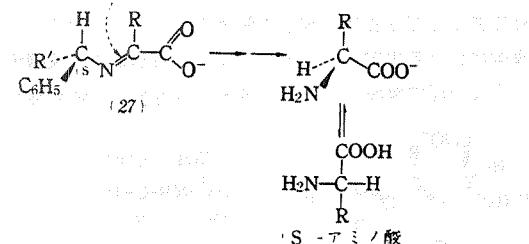
実験結果から、a) アミンのメチル基がエチル基に換わると不整収率が低下する。また、b) α -ケト酸のRが大きくなると不整収率が低下することがわかる。以上の実験結果を満足させるようなコンホーメーションを Dreiding stereo model を用いて考察しコンホーメーション(27)がこの不整反応における最も安定な型であると考えた。ケト酸のR基が大きくなるとRと隣接Hとの立体障害により他のコンホーメーションをとり全体として不整収率の低下を招くと考えられる。コンホーメーション(27)を考えることによりアミンのメチル基をエチル基に換えたときの不整収率の低下を説明することができる。

表 1

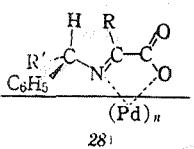
R-CO-COOH	光学活性アミン*	生成アミノ酸	収量(%)	不整収率(%)**
$\text{R} = \text{CH}_3$	Me-(--)	(S)-アラニン	78(48)	67(70~81)
	Et-(--)	"	76	52
C_2H_5	Me-(--)	(S)- α -アミノ酪酸	72(85)	44(62)
	Et-(--)	"	69	33
C_6H_5	Me-(--)	(S)-フェニルグリシン	73<12~44>	30<73>
	Et-(--)	"	70	24
$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Me-(--)	(S)-フェニルアラニン	73(54)	14(13)
	Et-(--)	"	70	10
$(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	Me-(--)	(S)-グルタミン酸	74(79)	12(35)
	Et-(--)	"	75	6

* Me-(--): (S)-(--) α -methylbenzylamine, Et-(--): (S)-(--) α -ethylbenzylamine.

** これらの値は分離操作中における分別を避けるために、生成物をDNPアミノ酸とし、それぞれのDNPアミノ酸をカラムクロマトグラフィーにより分離した。()の値は Hiskey らによる。< >の値は金井らによる。



またこのコンホメーション(27)は金属触媒とドリュウムの金属コンプレックス中間体(28)をつくるっていると考えることがむしろ自然であるように思われる。



生成したこのコンプレックス中間体はついで立体障害のより少ない面で吸着されさらに還元反応が進行するのであろう。さらに α -メチルベンジルアミンの代わりに α -(1-ナフチル)エチルアミンを用いると70%以上の不整収率が得られた¹⁶⁾。この事実もコンホメーション(27)あるいは(28)から理解することができる。

原田、松本ら¹⁶⁾はさらにこの不整反応における立体経路を確かめるために、種々の溶媒を使ってこの不整反応の溶媒効果を調べた(表2)。表からわかるようにビルビン酸と光学活性アミンよりアラニンを不整合成する場合、無極性溶媒が使われたときには不整収率が高いが(60~80%)、極性の大きい溶媒の場合には低い値(30~50%)を示す。 α -ケトグルタル酸よりグルタミン酸を合成する際には極性の弱い溶媒のときには(S)-(-)-アミンから(S)-(+)-グルタミン酸が得られるが、極性の大きい

表2 不整合成における溶媒の効果

溶媒	収率(%)	不整収率(%)
hexane	75	72
AcOEt	49	60
i-PrOH	56	46
DMFA	47	50
MeOH	61	38
(dioxane:H ₂ O 45:55)	71	29
(MeOH:H ₂ O 2:1)	75	35
(MeOH:H ₂ O 1:2)	63	39
(MeOH:H ₂ O 1:4)	76	29

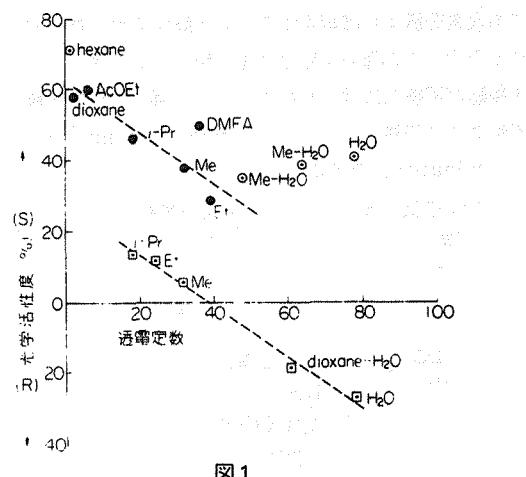
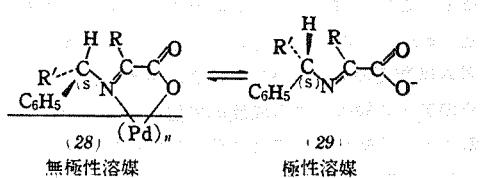


図1

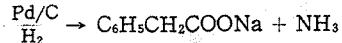
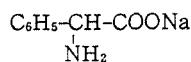
溶媒のときには同じアミンを使って(R)-(−)-グルタミン酸が生成する(図1)。

無極性溶媒中では基質の多くは触媒とキレートしたコンホメーション(28)となり、極性溶媒になるにつれてキレートしていないコンホメーション(29)の割合が増大することができる。アミンが(S)構造である場合(28)、(29)からそれぞれ(S)および(R)のアミノ酸が生成する。

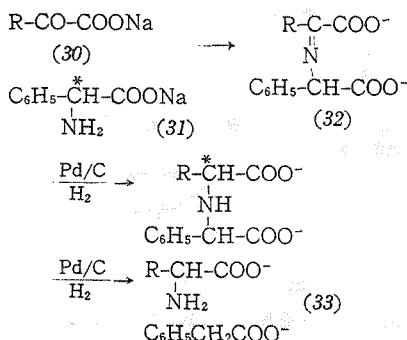


極性の弱い溶媒では基質と触媒間の静電引力が極性の場合よりも強く、そのため基質と触媒の間にまずパラジウムと中間体コンプレックスが生じ、ついで還元が進行すると考えられる。一方極性の強い溶媒では静電引力が弱くまた強い溶媒のための中間体コンプレックスの生成を阻害するものと考えられる。グルタミン酸の合成の場合には極性の弱い溶媒を使うと(28)がおもなコンホメーションとなり、極性溶媒では(29)がおもなコンホメーションになると考えられる。

原田¹⁷⁾はフェニルグリシンのナトリウム塩をパラジウム系触媒下で接触還元するとC-N結合が開裂してアノニアとフェニル酢酸になることを見いだした。したがって種々の α -ケト酸(30)と光学活性フェニルグリシン(31)とのシッフ塩基(32)をつくり、これを接触還元、つ

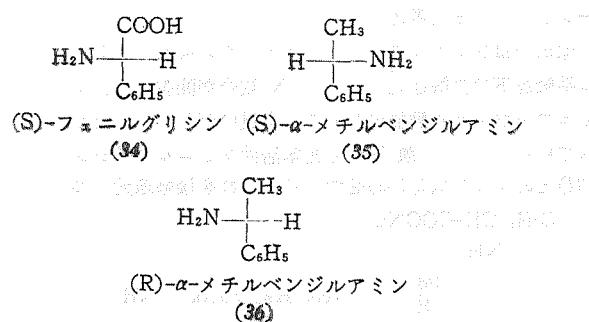


いで加水素分解すれば相当するアミノ酸(33)が不整合成される^{17,18}。この種の反応はアミノ酸よりケト酸へアミノ基移動が不整的に行なわれる所以、一種の水素分解的不整アミノ転移反応(hydrogenolytic asymmetric transamination)である。

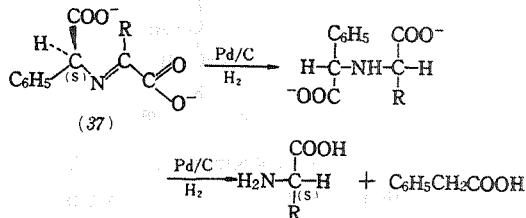


R-COCOOH	アミノ酸	不整収率(%)
$\text{R} = -\text{CH}_3$	アラニン	40~60
$-\text{C}_2\text{H}_5$	α -アミノ酪酸	40~45
$-\text{CH}_2\text{COOH}$	アスパラギン酸	45~60
$-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	グルタミン酸	50

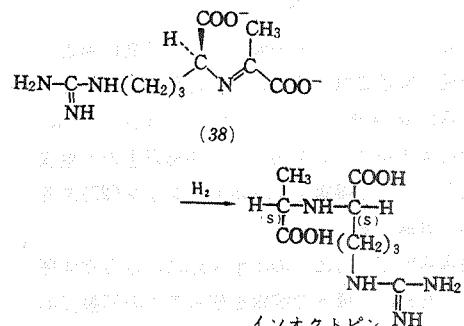
この反応においては(R)-フェニルグリシンを不整源とすると(R)-アミノ酸が生成する。この不整合成反応メカニズムは前述の α -ケト酸と α -アルキルベンジルアミンよりのアミノ酸の不整合成反応に似ている。すなわち前述のアミンを使う反応では(S)-アミンを用いたとき(S)-アミノ酸が生成し、フェニルグリシンを利用するこの合成においても(S)-フェニルグリシンを使うと(S)-アミノ酸が生成する。しかしその立体経路はまったく異なることに注意する必要がある。すなわち(S)-フェニルグリシン(34)と(S)- α -メチルベンジルアミン(35)は立体的に同一構造ではなく、(S)-フェニルグリシンと(R)- α -メチルベンジルアミン(36)が立体的に同じ構造をもっているからである。フェニルグリシンを利用する不整合成反応においては溶媒がアルカリ性水溶



液であるので基質は触媒と中間体をつくることなく、溶媒中における安定コンホメーション(37)がより立体障害の少ない面で触媒に吸着され還元が進行すると考えられ



る。前述のイソオクトピンの合成^{11,12}もこれとまったく同様にシップ塩基(38)がより立体障害の少ない面で吸着還元され、[(S)-Arg]-[(S)-Ala]構造のイソオクトピンになると考えられる。



酵素反応においてアスパラギン酸がアスパラギン酸 β 脱カルボキシラーゼによって β 位の脱炭酸によりアラニンになることがよく知られている。この反応と類似したものとして、アスパラギン酸の前駆体であるオキザロ酢酸(39)に光学活性アミン(40)を作用させて還元アミノ化する際に β 位カルボキシル基が脱炭酸して光学活性アラニンが生成する¹⁹反応がある。

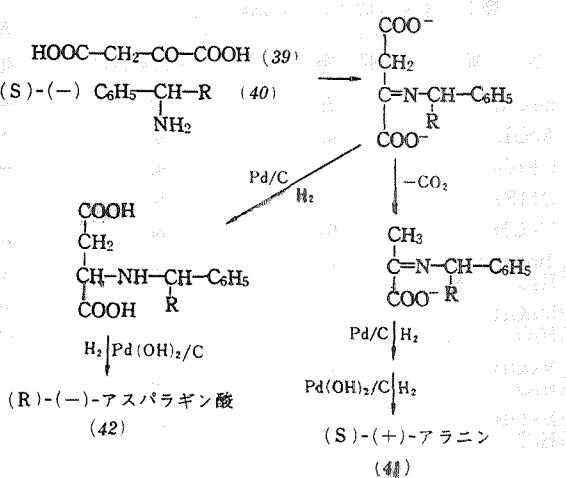


表 3

アミン	溶媒	アミノ酸の立体配置	不整収率(%)
(S)-(-)-Me	EtOH	S-Ala	69
(S)-(-)-Me	(EtOH) (H ₂ O, NaOH)	(S)-Ala (R)-Asp	(51) (45)
(S)-(-)-Et	EtOH	S-Ala	52
(S)-(-)-Et	(EtOH) (H ₂ O, NaOH)	(S)-Ala (R)-Asp	(37) (25)
(S)-(+)-フェニルグリシン	(H ₂ O) (NaOH)	(S)-Ala (S)-Asp	(60) (53)
(R)-(-)-フェニルグリシン	(H ₂ O) (NaOH)	(R)-Ala (R)-Asp	(62) (53)

表からわかるように溶媒がアルコールの場合には脱炭酸が短時間(30分)に完全に起こり、水素化加水分解によってアラニン(41)のみ生成するが、溶媒が水系でカ性アルカリを含む場合にはアスパラギン酸(42)が混在する。たとえばアミン源としてフェニルグリシンを使って水溶液で反応を行なうと時間の経過にしたがってアラニンの増加が観察されるが(表3)，その速度はおそらくアスパラギン酸の混在はまぬがれない。この系における不整合成のメカニズムはまえの溶媒効果で述べた考え方で合理的に説明できる。すなわちアラニンの生成は前述の(27)およ

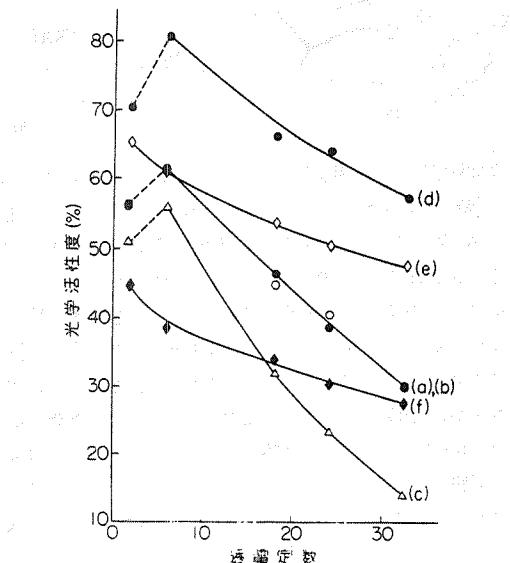
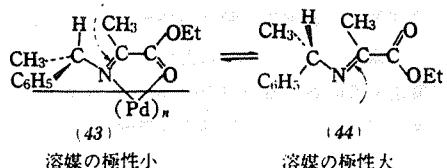


図2 不整合成されたアミノ酸と使用した溶媒の透電定数の関係

(a) : Ala, (b) : Ala, (c) : Ala,
(d) : Ala, (e) : Ala, (f) : α -NH₂-Bu
それぞれの反応においてベンゼン、AcOEt, i-PrOH, EtOH, MeOH を還元溶媒として使用した。反応 a, b, c, d においては触媒として $Pd(OH)_2/C$ を e, f においては Pd/C を用いた。

び(28)のコンホメーションで説明され、水系溶媒におけるアスパラギン酸の生成は(29)あるいは(37), (38)のコンホメーションによって説明することができる。

α -ケト酸と光学活性アミンとのシップ塩基を有機溶媒中で還元する際には前述のようにキレーション仮定で説明することができた。 α -ケト酸エチルエステルと光学活性アミンとのシップ塩基の場合はどうであろうか? α -ケト酸エチルエステルと光学活性 α -アルキルベンジルアミンとのシップ塩基を種々の溶媒中で還元したところ図2のような結果が得られた²⁰。すなわち一般に溶媒の透電定数が大きいほど不整収率は低く、透電定数の減少とともに不整収率は増大している。この結果は基質のコンホメーションが使った溶媒により変わることを意味し、またその効果が前述のケト酸と光学活性アミンとの反応の際の溶媒効果と同じであることから同様な立体経路をこの反応にも考えることができる。すなわち最も安定なコンホメーションはキレート構造の(43)であり、溶媒の極性が増大するにつれてキレートしていない構造(44)が増大すると考えられる。



原田、吉田⁴¹は、以上のような不整合成の立体経路をさらに確認するためにピルビン酸エチルエステルを同様に光学活性 α -アルキルベンジルアミン類とともに無水アルコール中で種々の温度(-20~+65°C)で接触還元しこの種の不整還元反応における温度効果を調べた。それらの結果の一例を図3に示す。(S)- α -アルキルベンジルアミンを使った場合、低温においては(S)-アラニンを与えるが還元温度が上昇するとともに(S)-アラニンの光学活性度が低下し約+20°Cで $[\alpha]_D$ はゼロとなり、ついで温度の上昇とともに(R)-アラニンの光学活性度は上昇し45~50°Cで極大値を示す。ついで温度の上昇とともに(R)-アラニンの旋光度は低下する。この現象は前述の溶媒効果において述べた構造(43)および(44)により同様に説明できるかもしれない。すなわち低温においては構造(43)の基質-触媒コンプレックスをつくり、アルキルアミンの構造が(S)であれば水素化反応により(S)-アラニンを生成すると考えられる。温度の上昇とともに構造(44)のような溶液中で安定なコンホメーションをとる割合がふえ、45~50°Cで(R)-アラニンの最大旋光度を与えるが、さらに温度が上昇すると熱運動に

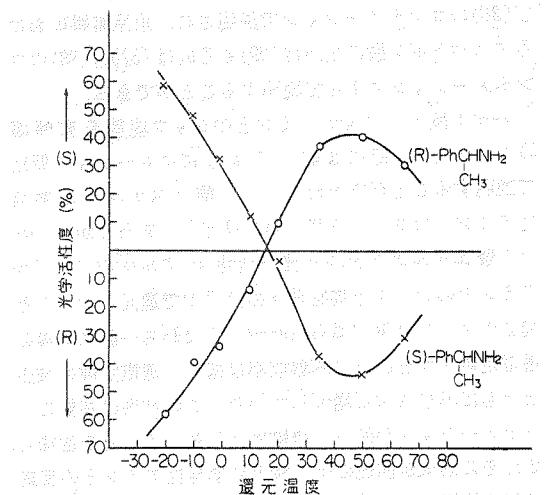


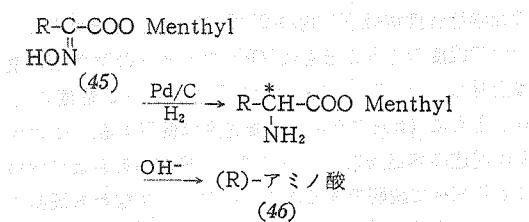
図3 ピルビン酸エチルエステルと α -メチルベンジルアミンより生成する光学活性アミノ酸の温度効果

によるコンホーメーションの攪乱のため(R)-アラニンの旋光度はかえって低下すると考えられる。この温度効果と前述の溶媒効果の実験値の間に全般的にずれが見いだされる。この原因の一つに使用した触媒が考えられるが、また水素化反応における水素圧の差(溶媒効果40lb/in²、温度効果常圧)による圧効果を示唆しているかもしれない。

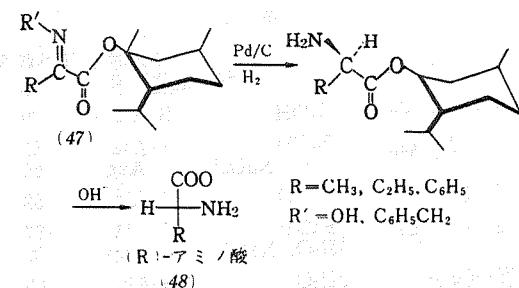
α -ケト酸のメンチルエステルをオキシムあるいはシップ塩基に変え(45)，これらを接触還元し、ついで加水分解して光学活性 α -アミノ酸(46)を合成することができる⁴²⁾。

この反応メカニズムを次のように考えることができる。

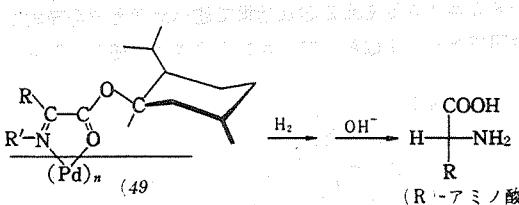
すなわち次図のようにC=OとC=N結合は互いに分極により反発してtransoidalコンホーメーション(47)



R-CO-COOH	収率(%)	アミノ酸	不整収率(%)
R:CH ₃	67	R-Ala	25
C ₂ H ₅	64	R-NH ₂ -Bu	21
C ₆ H ₅	88	R-Ph-Gly	49



をとり、L-メンチル基はPrelog¹⁰⁾により提出されたコンホーメーションをとると考えると立体障害の大きいイソプロピル基の反対側から水素がC=N二重結合を攻撃する。したがってL-メンチルエステルからはいずれも(R)-アミノ酸(48)が生成する。一方この反応の立体経路は前述の α -ケト酸エステルと光学活性アミンを使った不整アミノ転移におけるキレーション仮説によっても説明することができる²⁰⁾。すなわちC=NとC=Oはciosoidalコンホーメーションをとり触媒とコンプレックス(49)をつくり、ついでより立体障害の少ない面で触媒上に吸着され水素化が進行すると考える。メントール



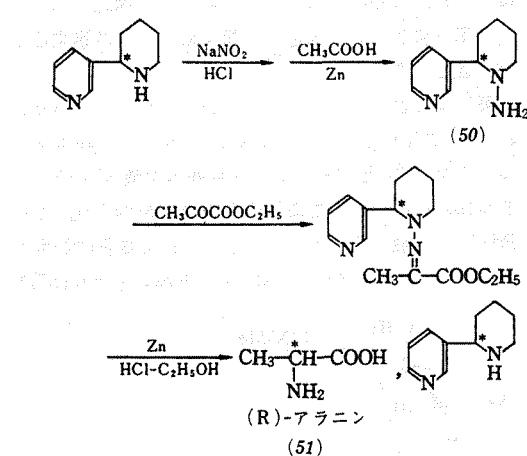
は立体障害のため(47)のようなコンホーメーションはとれず、(49)のコンホーメーションをとると考えられる。上記の α -ケト酸のL-メンチルエステルのシップ塩基におけるベンジルアミンの代わりに光学活性 α -メチルベンジルアミンを使って不整合成を行なうこともできる¹⁵⁾。すなわちピルビン酸L-メンチルエステルに(S)-(-)- α -メチルベンジルアミンを作用させると(S)-(+)-アラニンが、(R)-(+)-アミンを使用すると立体構造が反対の(R)-(-)-アラニンが生成する。この反応には2個の不整源、メンチル基および α -メチルベンジルアミンがあり、(R)-(+)-アミンを使ったときはメンチル基とアミン基の立体効果が重複して不整収率が向上するが、

表3

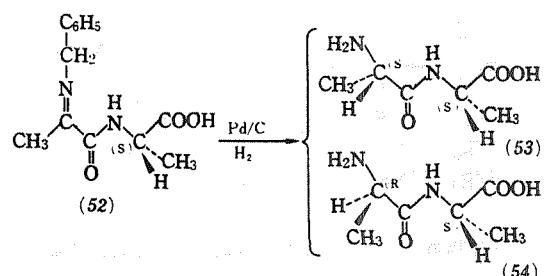
アミン	収率(%)	アミノ酸	不整収率(%)
(S)-(-)-Me	57	(S)-(+)-Ala	19
(S)-(-)-Et	56	(S)-(+)-Ala	15
(R)-(+)-Me	61	(R)-(-)-Ala	60
(R)-(+)-Et	55	(R)-(-)-Ala	36

(S)-(-)-アミンの場合は互いに打ち消し合って不整収率が低下すると考えられる。

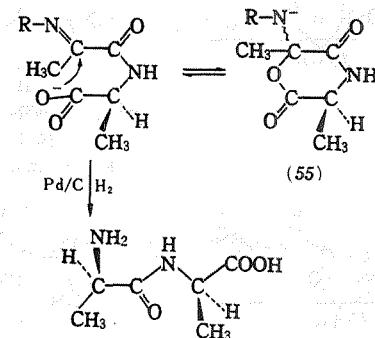
α -ケト酸のアミノ化によるアミノ酸不整合成にはほかに次のような方法がある。すなわちアミノ源として光学活性 *N*-amino anabasine (50) を使うアラニン (51) の不整合成である²¹⁾。これも Hiskey 型反応¹³⁾の一種であるが不整源の anabasine が回収されることが利点であり、この種の合成は工業的に意味があるかもしれない。この反応によりピルビン酸エチルエステルから (R)-アラニンが40%の不整収率で得られた。なお、アラニンの生成収率は10%であった。



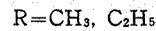
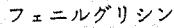
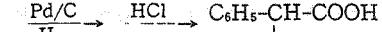
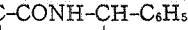
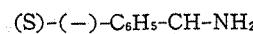
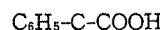
1965年 Hiskey および Northrop²²⁾ はアラニルグリシンの不整合成を行なった。 *N*-pyruvyl glycine と (R)-(+)- α -メチルベンジルアミンが縮合したシップ塩基を接触還元して (R)-アラニルグリシンを50%近くの不整収率で合成した。同様な反応を *N*-pyruvyl-(S)-alanine と (R)-(+)- α -メチルベンジルアミンについて行なうと (R)-アラニル-(S)-アラニンが74%, (S)-アラニル-(S)-アラニンが26%の割合で生成した。また (S)-(-)- α -メチルベンジルアミンと *N*-pyruvyl-(S)-alanine からは生成物の比は (R)-(S)-isomer が36%, (S)-(S)-isomer が64%であった。これらの不整反応には不整源が2個あるためその機構は複雑である。Hiskey らはこのメカニズムを調べる一つの手がかりとして (S)-アラニル基の不整源の影響を調べるために光学活性なアミンの代わりに光学的に不活性なベンジルアミンを使って同様な反応を行なった。この反応が “Prelog rule” にしたがうと仮定すると次図のコンホメーション (52) から (S)-アラニル-(S)-アラニン (53) の生成が予想されるが、実験の結果はこれに反して (R)-アラニル-(S)-アラニン (54) が主として生成した [(R)-(S) : (S)-



(S)=67:33]. したがって “Prelog rule” にしたがうと仮定すれば CH₃ が COOH よりも立体的に大きくならなければならないことになる。そこで彼らは別の説明として次の図に示すような環状構造 (55) を考へているがこれを支持する実験的根拠はない。



原田、松本はこの反応メカニズムを解明しようとして次のような実験を行なった。



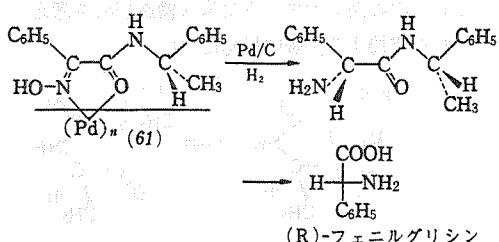
実験結果(表4)が示すように同じ構造のアミンを使用しても α -メチルベンジルアミンの場合(I)と α -エチルベンジルアミンの場合(II)とでは生成物のフェニルグリシンの立体構造が逆転している。このことから α -メチ

表 4

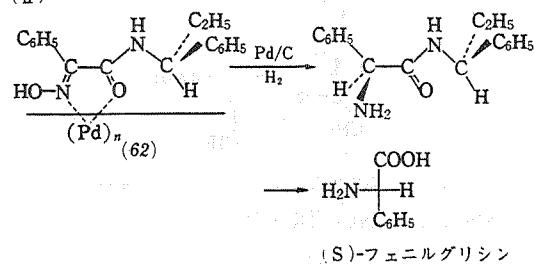
アミン	フェニルグリシン	不整収率(%)
(S)-(-)-Me	(R)-(-)	6
(S)-(-)-Et	(S)-(+)	9
(R)-(+)-Me	(S)-(+)	5
(R)-(+)-Et	(R)-(-)	8

ルの場合(I)と α -エチルの場合(II)において基質のコンホーメーションが異なっていることが想像できる。(I), (II)における反応はキレーション仮説によって次のように説明できる。

(I)



(II)



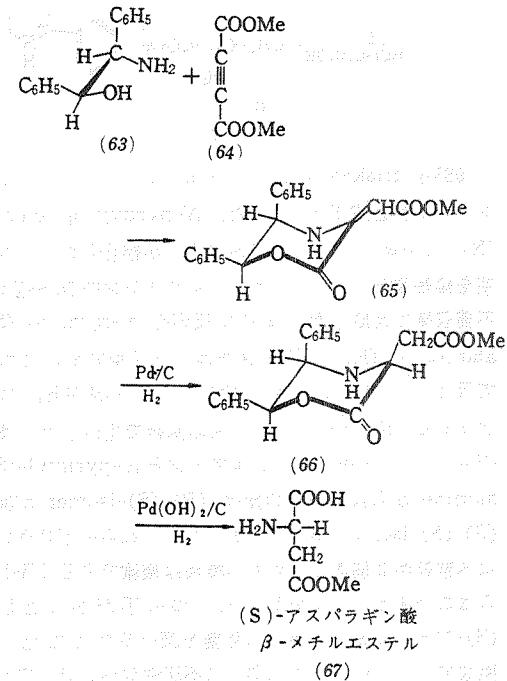
すなわち(I)の場合、C=N と C=O が cisoidal のコンホーメーションをとり、パラジウムとコンプレックス(61)をつくり、そのときフェニル基は Pd-complex 面上に最も離れた位置にある。さらにこの中間体は立体障害のより少ない水素側で触媒面に吸着され水素添加が進行すると考えられる。(II)の場合は “Dreiding stereomodel” から判断して Pd-complex と同一面にアミン分子のフェニル基をもってくと、エチル基が(I)のメチル基に比べて立体的に大きいため触媒面に接するので回転して(62)のようなコンホーメーションをとるほうがより安定と考えられる。したがって同じ立体構造の光学活性アミンを使っても R 基がメチルとエチルにおいては基質はそれぞれ(61)および(62)のようなコンホーメーションをとり、生成物の立体構造が逆になると考えられる。この考え方を上述の Hiskey らの (R)-アラニル-(S)-アラニンの合成に適用すると合理的に立体経路を説明することができる。不整源として (S)-アラニンの代わり

に (S)-バリンを使うと N-pyruvyl-(S)-valine から (S)-アラニンが生成する(イソプロピル基>メチル基)。

この事実も上記の立体経路から理解できる。

不整源として光学活性アミンのほかに種々のアミノ酸エステル²³⁾を用いてこの種の立体経路が調べられた。この不整反応においても R がメチル基からエチル基にかわると生成物の立体構造が同様に逆転する。この事実は基質と触媒間の立体障害および相互作用が存在することを意味し、これらの実験事実より R 基の有効の大きさ、基質と触媒間の空間の大きさをキレーション仮説により議論することができる²³⁾。このキレーション仮説がさらに確立されたならば、この方法により立体構造未知の光学活性第一級アミンの構造を化学反応により推察することができるであろう。

最近次のようなアスパラギン酸の不整合成²⁴⁾が発表された。すなわち L-(+)-エリトロジフェニルエタノールアミン(63)とアセチレンジカルボン酸ジメチルエステル(64)を縮合させて環状化合物(65)をつくり、これを Pd/C で接触還元して(66)とし、これをさらに加水分解して (S)-アスパラギン酸 β -メチルエステル(67)* を



* 原論文では最終物を (R)-アスパラギン酸 β -メチルエスティルと記されているが、(+)-エリトロジフェニルエタノールアミンの絶対構造および(66)の構造から考え、最終生成物は (R)-ではなく (S)-アスパラギン酸 β -メチルエスティルであると考えられる。

98%の不整収率を得た。最終の分離の段階で結晶化して単離しているので、不整収率が高くでていることが当然考えられる。

不整炭素を含まない基質を普通のパラジウム触媒で還元する際、光学活性物質が共存すると基質は不整還元を受けるであろうか？ 基質にベンゾイルギ酸、*N*-アセトアミドアクリル酸、*N*-アセトアミド桂皮酸、ピルビン酸オキシム、共存する光学活性物質としてスバルティン、エフェドリン、 α -メチルベンジルアミンおよび α -エチルベンジルアミンを選び種々の溶媒 (H_2O , $MeOH$, $EtOH$, $i\text{-}PrOH$, $t\text{-}BuOH$, dioxane) を用いて基質の不整還元を検討した²⁵⁾。生成物の光学活性度は0.1%より10%におよび反応物の組み合わせにより(S)あるいは(R)の構造の生成物を得た。生成物の光学活性度は使用する溶媒により変化するがその変化は単調でなく、光学活性度曲線が折れたりあるいは不連続になる傾向がある。また、生成物の立体配置は使用する溶媒により(R)から(S)、あるいは(S)から(R)に逆転することがある。これらの結果を図4に示す。

これは不整合成ではないがカルボベンゾキシ-DL-アラニンをヒドロキニン、ヒドロシンコニン、*L*-スバルテ

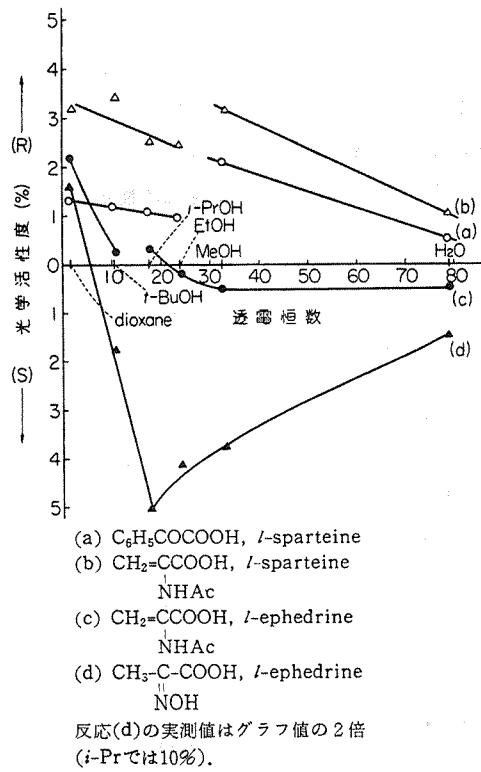


図4 光学活性物質の共存下における基質の水素化反応による不整合成

インおよび*L*-エフェドリンの存在下に部分的に水素分解し生成した遊離アラニンを調べ、光学活性塩基の存在下に立体特異的水素分解が進行するかどうかを検討した²⁶⁾。ヒドロキニンを用いた場合 *S*-(+)-アラニンが生成し、ヒドロシンコニン、スバルティンおよびエフェドリンを用いた場合には *R*-(--)-アラニンが生成した。生成したアラニンの光学活性度は0.1～1.4%であった。

1・3 不整触媒による還元

生物学的に行なわれる酵素反応はいわゆる完全不整合成であり、それらはすべて酵素タンパク質の特異的な触媒作用によるものである。タンパク質はアミノ酸の縮合によりできており、不整構造を含み、 $C=O$, $COOH$, $-NH_2$, $>NH$, $-OH$ など金属とキレート結合をつくりやすい官能基を多くもっている。赤堀ら²⁶⁾は多くの酵素タンパク質が金属イオンと結合していると考えられることから、適当な金属をタンパク質と結合させ天然の酵素タンパク質に近い状態で触媒反応を行なうことができれば不整合成反応が行なわれるのではないかと予想した。このモデルとしてヒドロゲナーゼと同じような作用をする不整還元触媒をつくった。すなわち塩化パラジウムを家蚕網糸(フィブロイン)に吸着させタンパク質パラジウムコンプレックスをつくり、これを還元して網パラジウム触媒をつくった。この触媒を用いて diethyl- α -acetoximino glutarate を還元して *L*-(+)-グルタミン酸を7.2%の不整収率を得た。同様にして 4-benzylidene-2-methyloxazol-5-one から(S)-フェニルアラニンを35.5%, α -acetaminocinnamic acid bisbenzaldiketopiperazine から同じく(S)-フェニルアラニンを22.7%光学収率で不整合成した。還元によって新しく不整中心を生ずるような化合物、たとえばオキシム、ケトイミンなどをこの触媒で還元すると基質は不整触媒面においてその構造が規制された状態で還元反応が起こり、その結果新しい不整中心が生じると考えられる。この不整還元反応は使用する網によりその不整反応の再現性に問題があるが、この着想は種々の新しい問題を含み新領域の開拓に貴重なアイディアを提供している。この系統の研究は不整ラネーニッケル触媒として発展しつつある²⁷⁾。

カルボキシメチルセルロース(CMC)、アミノエチルセルロース(AEC)およびジエチルアミノエチルセルロース(DEAEC)を塩化パラジウムと作用させてコンプレックスをつくり、これを還元するとパラジウム触媒が得られる。この触媒を用いてベンゾイルギ酸、*N*-アセトアミドアクリル酸を還元すると(R)-マンデル酸および(R)-アラニンが生じたが生成物の光学活性度は小

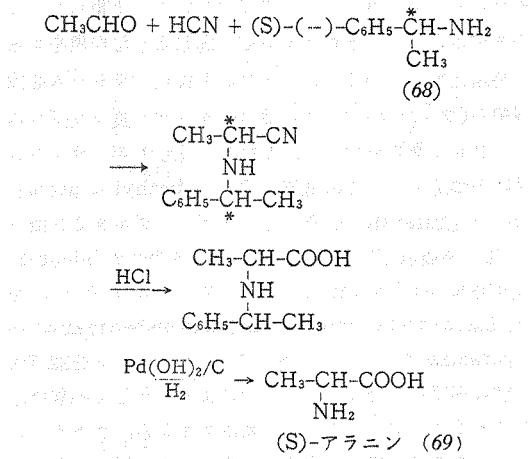
さかった (0.1~0.2%)⁴³⁾.

また、アンバーライト IRC-50 のようなカルボン酸樹脂を酸クロリド型に変え、これに (S)-アラニンおよび (S)-フェニルアラニンを作用させてつくった modified カルボン酸樹脂をパラジウムコンプレックスに変え、これを還元すると樹脂-パラジウム触媒が得られる。ベンゾイルギ酸および N-アセトアミドアクリル酸をこれらの触媒を用いて還元すると、得られた (R)-マンデル酸および (R)-アラニンの光学活性度はそれぞれ 0.03~0.1%, 0.08~0.2% であった⁴⁴⁾。

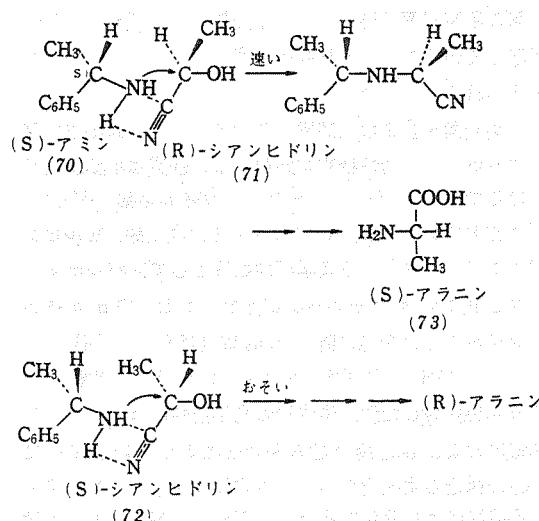
2. 均一溶液における不整合成

2-1 ストレッカー反応による不整合成

原田²⁹⁾はストレッカー法を用いてアミノ酸の不整合成を行なった。この反応におけるアミン源としてアンモニアの代わりに光学活性 α -メチルベンジルアミン (68) を用いてアラニン (69) を不整合成した。



同様にラセミのアセトアルデヒドシアンヒドリンと活性 α -メチルベンジルアミンから上と同様にアラニンを不整合成することができる³⁰⁾。これらの反応メカニズムを解明する一つの方法として不整源として活性 α -メチルベンジルアミンと α -エチルベンジルアミンを使いラセミのラクトニトリル(アセトアルデヒドシアンヒドリン)と種々の条件で反応を行なった³¹⁾。不整収率は 22~45% であった。一連の反応においてアミノ酸の不整収率は α -エチルベンジルアミンを用いたほうが α -メチルベンジルアミンを使った場合よりも常に高く、アミノ酸の収量はその逆であることから下のような説明が可能かもしれない。すなわち活性アミンがニトリル基と相互作用

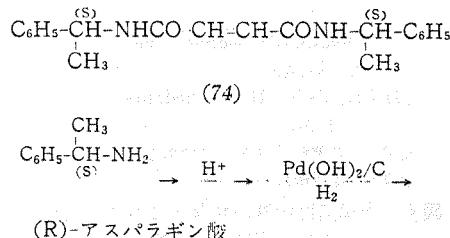


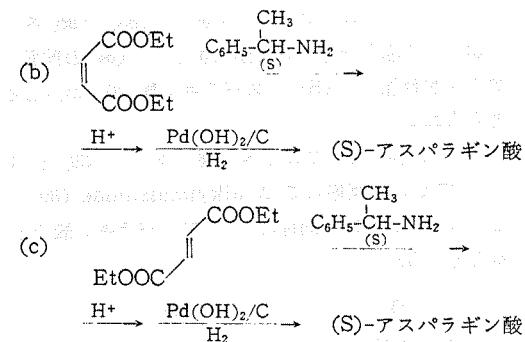
しながらシアニヒドリンの水酸基の背後より近づく際、立体障害が少ないので (S)-アミン (70) は (S)-シアニヒドリン (72) よりも (R)-シアニヒドリン (71) に近づきやすいと考えれば、(R)-シアニヒドリンは (S)-体よりもすみやかに反応して (ワルデン 反転を起こし) (S)-アラニン (73) を生成することになる。このストレッカー反応において活性フェニルグリシンをアミン源として使うこともできる。 (R)-(+) フェニルグリシンを使うとラセミのアセトアルデヒドシアンヒドリンより (S)-アラニンが 12~18% の不整収率で生成した。

2-2 C-C 結合への付加反応による不整合成

フマル酸は酵素(アスパルターゼ)の存在でアンモニアと反応して不整的にアミノ化が起こり (S)-アスパラギン酸が生成する。原田・松本らはこれに似た合成反応として光学活性フマル酸アミドにベンジルアミン類を反応させて光学活性アスパラギン酸を得た(a 反応)³²⁾。またマレイン酸およびフマル酸エステルに光学活性 α -メチルベンジルアミンを作用させてアスパラギン酸を不整合成した³²⁾。

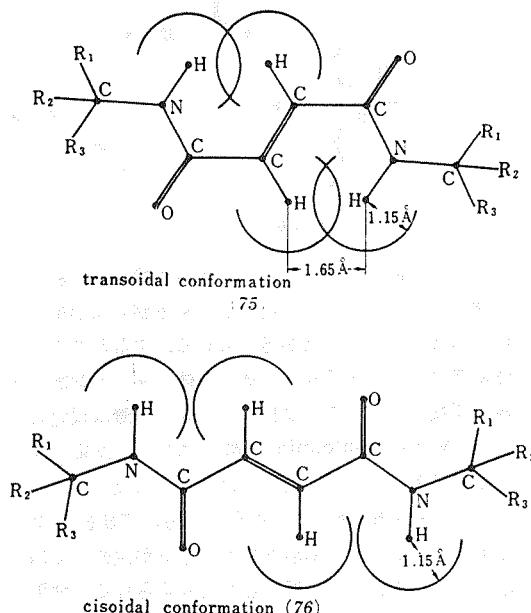
(a)





(a), (b) および (c) 反応の結果は表 5 のとおりである。

光学活性フマラミド(74)は transoidal(75)のコンホーメーションが安定と考えられるがしかし transoidal



であると、二重結合に結合した水素とアミドの窒素に結合した水素が接触し C=C および C=O 二重結合が平面上に存在することができなくなる。それゆえ光学活性フマラミドは cisoidal のコンホーメーション(76)をとると考えられる。

(a) 反応において (S)-フマラミド(74)は cisoidal のコンホーメーションをとるので、C=C 結合にアミンが付加するときより立体障害の少ない水素側から二重結合を攻撃し、(77), (78) が生成すると考えられる。これら

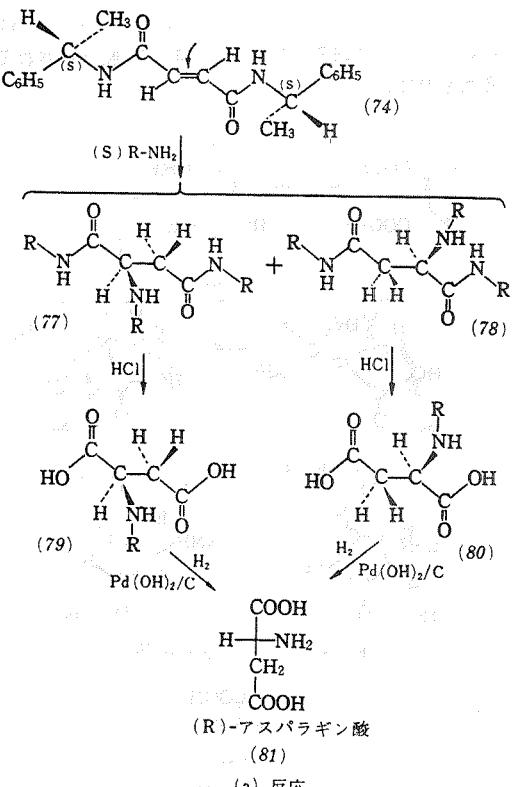
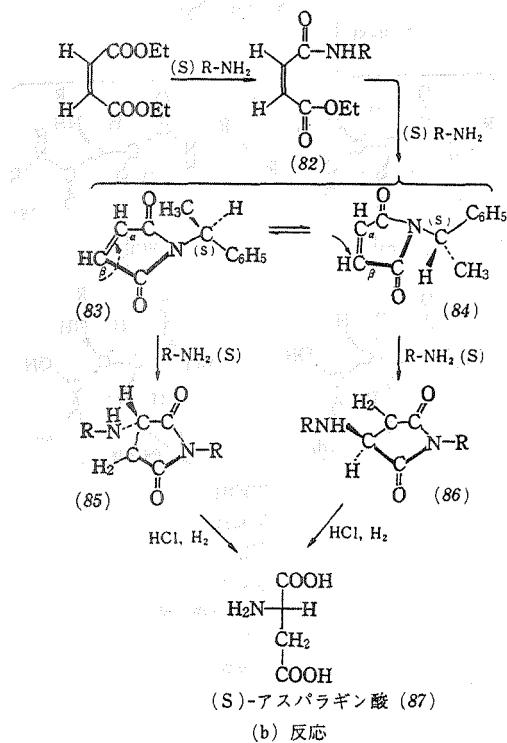


表 5

		アミン	アスパラギン酸	不整収率 (%)
(a)	(S)-fumaramide	(S)-(-)-Me	(R)-(-)	15
		ベンジルアミン	(R)-(-)	8
	(R)-fumaramide	(R)-(+)-Me	(S)-(+)	15
		ベンジルアミン	(S)-(+)	6
(b)	diethyl maleate	(S)-(-)-Me	(S)-(+)	14
		(R)-(+)-Me	(R)-(-)	15
(c)	diethyl fumarate	(S)-(-)-Me	(S)-(+)	5
		(R)-(+)-Me	(R)-(-)	5

は塩酸加水分解によりそれぞれ(79), (80)を生じ、これをPd(OH)₂/Cで水素化分解すれば(R)-アスパラギン酸(81)が得られる。光学活性 α -メチルベンジルアミンの代わりにベンジルアミンを作用させた場合、不整収率は上の反応に比べて低下した。その理由として、C=C結合にアミン類が攻撃する場合、光学活性アミンが立体的に規制されて付加するが、不活性アミンにはそのような規制がないこと、あるいは反応中に光学活性アミンとベンジルアミンとのアミド変換が起こることが考えられる。

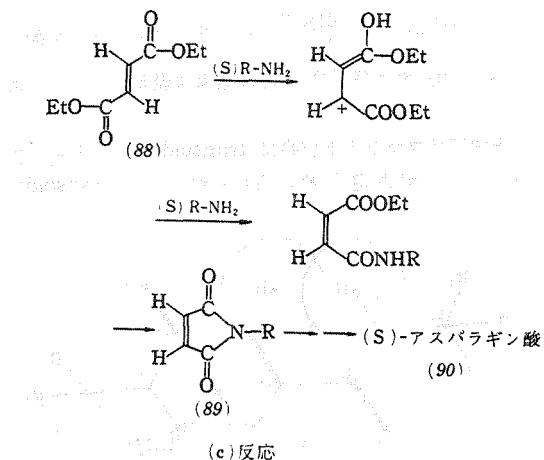
一方(b)反応においてマレイン酸エステルからは次のような反応経路でアスパラギン酸が不整合成されると考えられている。



この反応においては、まずアミドエステルmaleamate(82)を生じ、これが脱アルコールして環状のN-alkyl maleimide(83), (84)が生成する。このマレイン酸イ

ミドのC=C結合にアミンが反応して(85), (86)を生じるが、この場合(83)の背後からあるいは(84)の前面からアミンが付加し、(S)-アスパラギン酸(87)が生じると考えられる。

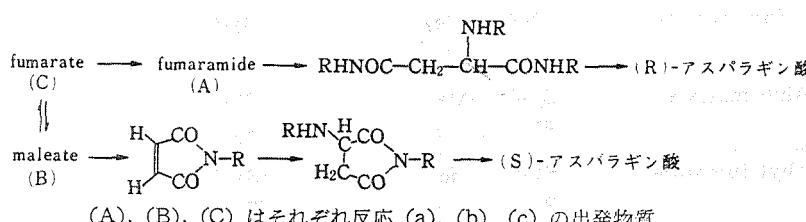
(c)反応においてはフマル酸エステル(88)と(S)-(-)-アミンが反応してN-alkylmaleimide(89)を生じ、ついで前反応と同様に(S)-アスパラギン酸を生じると考えられる。



(c)反応

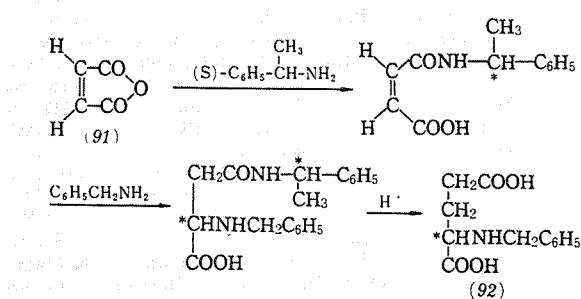
これは上記のマレイン酸エステルの場合と同様であるがマレイン酸エステルの場合よりも不整収率が低い。この理由として次のことが考えられる。すなわちトランス体のフマル酸エステルが一部シス体のマレイン酸エステルに変換するが、この変換したマレイン酸は環化して前述のN-alkylmaleimide(89)になり、反応はマレイン酸エステルの場合と同じメカニズムで進行して(S)-アスパラギン酸(90)を与える。一方、未変換のフマル酸エステルからは一部活性フマラミドが生成して(a)反応が起こり不整収率が低下したと考えられる。結果として前者の反応による寄与が大きいため(S)-(-)-アミンより(S)-アスパラギン酸が生成すると考えられる。

(c)反応の反応混合物中よりN-alkylmaleimide(85), (86)およびN-アルキル-アスパラギン酸ジアミド(77), (78)が単離確認された。これら(a), (b), (c)の全反応関係をまとめると次図のようになる。



(A), (B), (C)はそれぞれ反応(a), (b), (c)の出発物質

1964年 Terent'ev ら³³⁾は無水マレイン酸(91)と光学活性(S)-(-)- α -メチルベンジルアミンより光学活性N-アルキル-アスパラギン酸(92)を得て、(92)を分別することにより88%の光学活性度をもつ(R)-アスパラギン酸を合成しているが実験操作上分別が起こっており真的不整収率の程度がわからない。1966年 Liwischitz, Singermann³⁴⁾はD- α -メチルベンジルアミン[(R)-(+)-アミン?]*を用い同様な反応を行なって(R)-N-ベンジルアスパラギン酸(92)を60%の不整収率で合成した。

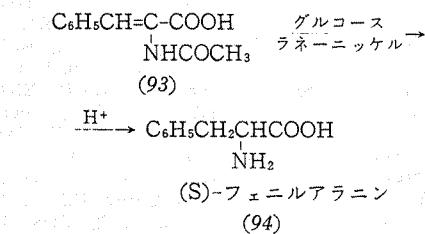


3. その他の反応型による不整合成

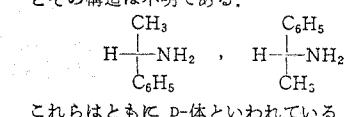
3-1 不整水素移動による不整反応

Stewart らはグルコースと二重結合をもった不飽和化合物(水素受容体)間にクロスカニッターロ反応を起こさせる場合、不整水素移動により二重結合の不整還元が起こることを示した³⁵⁾。

中崎は³⁶⁾ α -アセトアミド桂皮酸(93)を水素受容体としてラネーニッケルの存在下グルコースで還元し、ついで加水分解して光学活性(S)-フェニルアラニン([α]_D¹⁵₆=+3.26°)(94)を得た。この活性フェニルアラニンの比旋光度は生成物より分別結晶により濃縮したものであるから全体の不整還元率は不明である。



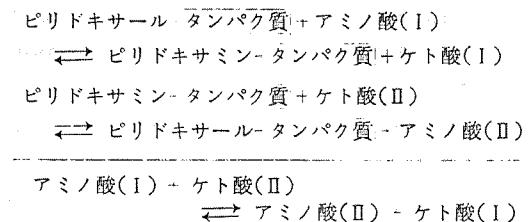
* α -methylbenzylamine は D, L では旋光能の符号がないとその構造は不明である。



これらはともに D-体といわれている。

3-2 金属錯体を用いた不整合成

ビタミン B₆ 助酵素の作用による酵素的アミノ基転移は次式のように起こると考えられている。



Longnecker および Snell³⁷⁾ により銅錯体を使っての不整的アミノ基転移の報告がある。彼らはピリドキサールおよび銅イオンを触媒とし α -ケトグルタル酸とアミノ酸 [(S)-アラニンあるいは(S)-フェニルアラニン] の間でアミノ基転移を行なった。つまり非酵素系のアミノ基転移による不整合成法の一種である。たとえば (S)-アラニン「または (S)-フェニルアラニン」と α -ケトグルタル酸をピリドキサールおよび Cu²⁺ イオンと混合し加熱するとアミノ基転移が起り、(S)-グルタミン酸が生成すると報告している。しかしながらこの実験の記述には納得できない点があり、はたして生成したグルタミン酸が活性であるかどうか明らかでない。ピリドキサールがなくても α -アミノ酸と α -ケトグルタル酸間には Cu²⁺ の存在でアミノ基転位を起こすことが知られており、また光学活性アミノ酸を用いて生成したグルタミン酸に非常に弱い旋光度が観察されることがあり、またピリドキサールを入れるとグルタミン酸の収率がかえって低下する³⁸⁾ことなどから、Longnecker らの報告は α -ケト酸とアミノ酸の間の直接アミノ基転移反応であるかもしれない³⁸⁾。

村上、高橋³⁹⁾は光学活性な [CoB₂ glycine] 型 complex を使って不整合成を行なった。(-)-glycino-bis(ethylenediamine) cobalt (III) iodide にアセトアルデヒドを炭酸ソーダ水溶液中で反応させトレオニンを不整合成した。粗生成物にはトレオニン、アロトレオニンおよびグリシンが混在(7:2:1)するので、この粗生成物を DNP 化して DNP トレオニンを単離し、光学収率を求めた。約 8 % の不整収率で (S)-(+) - トレオニンが合成された。同様にして glycino-bis (levo-propylenediamine)cobalt (III) chloride にアセトアルデヒドを結合してトレオニンを合成したが、不整合成された (S)-(+) - トレオニンの不整収率は 1 % であった。

Asperger ら⁴⁰⁾は光学活性コバルト錯塩 α -amino- α -methylmalonato-L, L- α , α' -dimethyltriethylene tetramine-cobalt (III) をつくり、これを希水酸化

リチウムを使って脱炭酸し、L-cis-β-[Co(L, L- α , α'-dimethyltrien) (L-alan)]²⁺ イオンとし、これより L-アラニンを14%の不整収率で得た。なお生成収率は60%であった。このように金属錯体を用いるアミノ酸の不整合成はまだほとんど研究されていないが、金属錯体を用いて不整合成を試みることは今後に残された興味ある研究の一つであろう。

Beamer らは一連の不整パラジウム触媒の研究を発表している⁴⁵⁻⁴⁸。ポリ-(S)-ロイシン-パラジウム触媒を用いて α -アセトアミド桂皮酸をアルコール中で還元し、(S)-フェニルアラニン(不整収率5.4%)⁴⁶、ポリ- β -ベンジル-(S)-グルタミン酸-パラジウム、ポリ- β -ベンジル-(S)-アスパラギン酸-パラジウム触媒を用いて同様に α -アセトアミド桂皮酸を還元し、それぞれ(S)-フェニルアラニン(不整収率5.9%)および(R)-フェニルアラニン(不整収率0.9%)を得た⁴⁷。またポリ-(S)-バリン-パラジウム触媒により(R)-フェニルアラニン(不整収率4.2%)を得ている⁴⁸。

Elad, Sperling⁴⁹ は光学活性なアラニンおよびロイシンを含む Gly-Ala および Gly-Leu ペプチドを1-ブテンにより光化学的に側鎖導入を行ない、norLeu-Ala, norLeu-Leu の生成において光学活性ノルロイシン残基が導入されたことを認めている。

Sperling⁵⁰ は(S)-アラニンとグリシンからなる規則的ポリマー、(S-Ala-Gly-S-Ala)_n にトルエンを用いて光化学的にグリシン残基をフェニルアラニン残基に変換したが、(S)-フェニルアラニンと(R)-フェニルアラニンの比は70:30であった。一方、(S-Pro-Gly-S-Pro)_n より同様に生成したフェニルアラニンの立体構造は(R)であり、(R)-フェニルアラニンと(S)-フェニルアラニンの比は68:32であった。

原田、大橋⁵¹はピルビン酸エステルと光学活性 α -アルキルベンジルアミンとのシップ塩基を NaBH₄で還元し、次いで Pb(OH)₂/C で水素分解し、光学活性アラニンの生成を検討した。(S)-(−)- α -アルキルベンジルアミンを使うと(S)-アラニンが生成する。アラニンの不整収率は8~29%であり、アラニンの収率は5~27%であった。

最近 Corey らによる α -アミノ酸の不整合成に関する詳細な研究が発表された^{52, 53}。

本稿の執筆後英語版 "Russian Chemical Reviews" に「 α -アミノ酸の不整合成の進歩」と題する総説が出ておりことを知った⁵⁴。不整合成一般に関する最近の総説には Boyd, Mckervay⁵⁵ および Mathieu, Weill-Raynal⁵⁶ のものがある。

文 献

- 1) M. Bergmann, J. E. Tiethmann, *J. Biol. Chem.*, 155, 535 (1945). 2) 赤堀四郎, 池中徳次, 松本邦雄, 日化, 73, 112 (1952). 3) 前田軍一, *ibid.*, 77, 1011 (1956).
- 4) 中山幹造, 前田軍一, 日本化学会第22年会講演予稿集, 15226, 東京 (1969). 5) A. Achiwa, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 1525 (1964); S. Terashima, A. Achiwa, S. Yamada, *ibid.*, 13, 1399 (1965); *ibid.*, 14, 800 (1966). 6) A. Pedrazzoli, *Helv. Chem. Acta*, 40, 80 (1957). 7) S. Yamada, J. Fujii, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, 10, 688 (1962). 8) 赤堀四郎, 桜井節二, 日化, 78, 1629 (1957). 9) J. C. Sheehan, R. E. Chandler, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 4795 (1961). 10) V. Prelog, *Helv. Chem. Acta*, 36, 308 (1953). 11) F. Knoop, C. Martius, *Z. Physiol. Chem.*, 258, 238 (1939). 12) R. M. Herbst, E. A. Stewart, *J. Org. Chem.*, 11, 368 (1946). 13) R. G. Hiskey, R. C. Northrop, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 4798 (1961). 14) 金井政夫, 三井生喜雄, 日化, 89, 183 (1966). 15) K. Harada, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.*, 32, 1794 (1967). 16) K. Harada, K. Matsumoto, *ibid.*, 33, 4467 (1968). 17) K. Harada, *Nature*, 212, 1571 (1967). 18) K. Harada, *J. Org. Chem.*, 32, 1790 (1967). 19) K. Matsumoto, K. Harada, *ibid.*, 32, 4526 (1968). 20) K. Harada, T. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 43, 921 (1970). 21) A. N. Kost, R. S. Sagitullin, M. A. Yurovskaja, *Chem. & Ind.*, 1966, 1496. 22) R. G. Hiskey, R. C. Northrop, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1753 (1965). 23) K. Harada, K. Matsumoto, 投稿準備中。 24) J. P. Vigneron, H. Kagan, A. Horeau, *Tetrahedron Letters*, 54, 5681 (1968). 25) K. Harada, T. Yoshida, 投稿中。 26) 赤堀四郎, 泉美治, 藤井康男, 桜井節二, 日化, 77, 1374 (1956). 27) 泉美治, 蛋白質核酸酵素, 12, 301 (1967); 泉美治, 化学と工業, 20, 1354 (1967). 28) K. Harada, T. Yoshida, 未発表。 29) K. Harada, *Nature*, 200, 1201 (1963). 30) K. Harada, S. W. Fox, *Naturewiss.*, 51, 106 (1964). 31) K. Harada, K. Matsumoto, 未発表。 32) K. Harada, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.*, 31, 2985 (1966). 33) A. P. Terent'ev et al., *Doklady Akad. Nauk. SSSR*, 154, 1406 (1964). 34) Y. Liwischitz, A. Singlmann, *J. Chem. Soc.*, 1966, 1200. 35) T. D. Stewart, D. Lipkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 3297 (1939). 36) 中崎昭雄, 日化, 75, 831 (1954). 37) J. B. Longnecker, E. E. Snell, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 42, 221 (1956). 38) K. Harada, T. Yoshida, 未発表。 39) M. Murakami, K. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 32, 308 (1959). 40) R. G. Asperger, C. F. Liu, *Inorg. Chem.*, 6, 796 (1967). 41) K. Harada, T. Matsumoto, 投稿中。 42) K. Matsumoto, K. Harada, *J. Org. Chem.*, 31, 1956 (1966). 43) K. Harada, T. Yoshida, *Naturwiss.*, 57, 131 (1970). 44) K. Harada, T. Yoshida, *ibid.*, 57, (1970). 45) R.E. Padgett, Jr., R.L. Beamer, *J. Pharm. Sciences*, 53, 689 (1964). 46) R.L. Beamer, C.S. Fickling, J.H. Ewing, *ibid.*, 56, 1029 (1967). 47) R.L. Beamer, R.H. Belding, C.S. Fickling, *ibid.*, 58, 1142 (1969). 48) R.L. Beamer, R.H. Belding, C.S. Fickling, *ibid.*, 58, 1419 (1969). 49) D. Elad, J. Sperling, *Chem. Commun.*, 1969, 234. 50) J. Sperling, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 5389 (1969). 51) K. Harada, J. Oh-hashi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 43, 960 (1970). 52) E.J. Corey, R.J. McCaully, H.S. Sachdev, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 2476 (1970). 53) E.J. Corey, H.S. Sachdev, J.Z. Gouglas, W. Saenger, *ibid.*, 92, 2488 (1970). 54) K.K. Babievskii, V.K. Latov, *Russian Chemical Reviews*, 38, 456 (1969). 55) D.R. Boyd, M.A. Mckervay, *Quarterly Reviews*, 22, 95 (1968). 56) J. Mathieu, J. Weill-Raynal, *Bull. Soc. Chim. France*, 1968, 1211.

感謝 この研究は一部 NASA Grant No. NSG-10-007-052 の援助を受けたことを感謝いたします。

リチウムを使って脱炭酸し、L-cis-β-[Co(L, L- α , α'-dimethyltrien) (L-alan)]²⁺ イオンとし、これより L-アラニンを14%の不整収率で得た。なお生成収率は60%であった。このように金属錯体を用いるアミノ酸の不整合成はまだほとんど研究されていないが、金属錯体を用いて不整合成を試みることは今後に残された興味ある研究の一つであろう。

Beamer らは一連の不整パラジウム触媒の研究を発表している⁴⁵⁻⁴⁸。ポリ-(S)-ロイシン-パラジウム触媒を用いて α-アセトアミド桂皮酸をアルコール中で還元し、(S)-フェニルアラニン(不整収率5.4%)⁴⁶、ポリ-γ-ベンジル-(S)-グルタミン酸-パラジウム、ポリ-β-ベンジル-(S)-アスパラギン酸-パラジウム触媒を用いて同様に α-アセトアミド桂皮酸を還元し、それぞれ (S)-フェニルアラニン(不整収率5.9%)および(R)-フェニルアラニン(不整収率0.9%)を得た⁴⁷。またポリ-(S)-バリン-パラジウム触媒により (R)-フェニルアラニン(不整収率4.2%)を得ている⁴⁸。

Elad, Sperling⁴⁹ は光学活性なアラニンおよびロイシンを含む Gly-Ala および Gly-Leu ベチドを1-ブテンにより光化学的に側鎖導入を行ない、norLeu-Ala, norLeu-Leu の生成において光学活性ノルロイシン残基が導入されたことを認めている。
さらに Sperling⁵⁰ は (S)-アラニンとグリシンからなる規則的ポリマー、(S-Ala-Gly-S-Ala)_n にトルエンを用いて光化学的にグリシン残基をフェニルアラニン残基に変換したが、(S)-フェニルアラニンと (R)-フェニルアラニンの比は 70:30 であった。一方、(S-Pro-Gly-S-Pro)_n より同様に生成したフェニルアラニンの立体構造は(R)であり、(R)-フェニルアラニンと(S)-フェニルアラニンの比は 68:32 であった。

原田、大橋⁵¹ はビルビン酸エステルと光学活性 α-アルキルベンジルアミンとのシップ塩基を NaBH₄で還元し、次いで Pb(OH)₂/C で水素分解し、光学活性アラニンの生成を検討した。(S)-(-)-α-アルキルベンジルアミンを使うと (S)-アラニンが生成する。アラニンの不整収率は 8~29% であり、アラニンの収率は 5~27% であった。

最近 Corey らによる α-アミノ酸の不整合成に関する詳細な研究が発表された^{52,53}。

本稿の執筆後英語版 "Russian Chemical Reviews" に「α-アミノ酸の不整合成の進歩」と題する総説が出ていることを知った⁵⁴。不整合成一般に関する最近の総説には Boyd, Mckervey⁵⁵ および Mathieu, Weill-Raynal⁵⁶ のものがある。

文 献

- 1) M. Bergmann, J. E. Tiethzmann, *J. Biol. Chem.*, 155, 535 (1945). 2) 赤堀四郎, 池中徳次, 松本邦雄, 日化, 73, 112 (1952). 3) 前田軍一, *ibid.*, 77, 1011 (1956).
- 4) 中山幹造, 前田軍一, 日本化学会第22年会講演予稿集, 15226, 東京 (1969). 5) A. Achiwa, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 1525 (1964); S. Terashima, A. Achiwa, S. Yamada, *ibid.*, 13, 1399 (1965); *ibid.*, 14, 800 (1966). 6) A. Pedrazzoli, *Helv. Chem. Acta*, 40, 80 (1957). 7) S. Yamada, J. Fujii, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, 10, 688 (1962). 8) 赤堀四郎, 桜井節二, 日化, 78, 1629 (1957). 9) J. C. Sheehan, R. E. Chandler, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 4795 (1961). 10) V. Prelog, *Helv. Chem. Acta*, 36, 308 (1953). 11) F. Knoop, C. Martius, *Z. Physiol. Chem.*, 258, 238 (1939). 12) R. M. Herbst, E. A. Stewart, *J. Org. Chem.*, 11, 368 (1946). 13) R. G. Hiskey, R. C. Northrop, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 4798 (1961). 14) 金井孜夫, 三井生喜雄, 日化, 89, 183 (1966). 15) K. Harada, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.*, 32, 1794 (1967). 16) K. Harada, K. Matsumoto, *ibid.*, 33, 4467 (1968). 17) K. Harada, *Nature*, 212, 1571 (1967). 18) K. Harada, *J. Org. Chem.*, 32, 1790 (1967). 19) K. Matsumoto, K. Harada, *ibid.*, 32, 4526 (1968). 20) K. Harada, T. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 43, 921 (1970). 21) A. N. Kost, R. S. Sagitullin, M. A. Yurovskaja, *Chem. & Ind.*, 1966, 1496. 22) R. G. Hiskey, R. C. Northrop, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1753 (1965). 23) K. Harada, K. Matsumoto, 投稿準備中。 24) J. P. Vignerolle, H. Kagan, A. Horeau, *Tetrahedron Letters*, 54, 5681 (1968). 25) K. Harada, T. Yoshida, 投稿中。 26) 赤堀四郎, 泉美治, 藤井康男, 桜井節二, 日化, 77, 1374 (1956). 27) 泉美治, 蛋白質核酸酵素, 12, 301 (1967); 泉美治, 化学と工業, 20, 1354 (1967). 28) K. Harada, T. Yoshida, 未発表。 29) K. Harada, *Nature*, 200, 1201 (1963). 30) K. Harada, S. W. Fox, *Naturwissenschaften*, 51, 106 (1964). 31) K. Harada, K. Matsumoto, 未発表。 32) K. Harada, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.*, 31, 2985 (1966). 33) A. P. Terent'ev et al., *Doklady Akad. Nauk. SSSR*, 154, 1406 (1964). 34) Y. Liwischitz, A. Singlmann, *J. Chem. Soc.*, 1966, 1200. 35) T. D. Stewart, D. Lipkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 3297 (1939). 36) 中崎昌雄, 日化, 75, 831 (1954). 37) J. B. Longnecker, E. E. Snell, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 42, 221 (1956). 38) K. Harada, T. Yoshida, 未発表。 39) M. Murakami, K. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 32, 308 (1959). 40) R. G. Asperger, C. F. Liu, *Inorg. Chem.*, 6, 796 (1967). 41) K. Harada, T. Matsumoto, 投稿中。 42) K. Matsumoto, K. Harada, *J. Org. Chem.*, 31, 1956 (1966). 43) K. Harada, T. Yoshida, *Naturwissenschaften*, 57, 131 (1970). 44) K. Harada, T. Yoshida, *ibid.*, 57, (1970). 45) R. E. Padgett, Jr., R. L. Beamer, *J. Pharm. Sciences*, 53, 689 (1964). 46) R. L. Beamer, C. S. Fickling, J. H. Ewing, *ibid.*, 56, 1029 (1967). 47) R. L. Beamer, R. H. Belding, C. S. Fickling, *ibid.*, 58, 1142 (1969). 48) R. L. Beamer, R. H. Belding, C. S. Fickling, *ibid.*, 58, 1419 (1969). 49) D. Elad, J. Sperling, *Chem. Commun.*, 1969, 234. 50) J. Sperling, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 5389 (1969). 51) K. Harada, J. Oh-hashi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 43, 960 (1970). 52) E. J. Corey, R. J. McCaulley, H. S. Sachdev, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 2476 (1970). 53) E. J. Corey, H. S. Sachdev, J. Z. Gougoulas, W. Saenger, *ibid.*, 92, 2488 (1970). 54) K. K. Babievskii, V. K. Latov, *Russian Chemical Reviews*, 38, 456 (1969). 55) D. R. Boyd, M. A. Mckervey, *Quarterly Reviews*, 22, 95 (1968). 56) J. Mathieu, J. Weill-Raynal, *Bull. Soc. Chim. France*, 1968, 1211.

感謝 この研究は一部 NASA Grant No. NSG-10-007-052 の援助を受けたことを感謝いたします。